

Ewa Jassem

Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku (Allergology Clinic, Department of Pulmonary Diseases, Medical University of Gdańsk, Poland)

Objawowe leczenie przewlekłego kaszlu w zaawansowanym raku płuca

Symptomatic treatment of the chronic cough in advanced lung cancer

Streszczenie

Przewlekły kaszel jest jedną z najczęstszych i najbardziej uciążliwych dolegliwości towarzyszących zaawansowanemu rakowi płuca. W pracy przedstawiono mechanizmy jego powstawania oraz metody oceny tego objawu. W leczeniu przewlekłego kaszlu u chorych na zaawansowanego raka płuca stosuje się głównie postępowanie objawowe, w tym przede wszystkim leki przeciwkaszlowe. Ponadto zaleca się zabiegi rehabilitacyjne, ćwiczenia oddechowe i fizykoterapię. Trwają badania nad nowymi lekami przeciwkaszlowymi — obecnie dostępne pozwalają uzyskać korzystny efekt jedynie u około 30% chorych.

Słowa kluczowe: kaszel, leki opioidowe, receptory kaszlu, zaawansowany rak płuca

Abstract

Chronic cough is one of the most frequent and troublesome symptoms accompanying advanced lung cancer. This review presents the mechanisms of this symptom and methods for its assessment. In patients with advanced lung cancer cough therapy is typically symptomatic and mainly based on anti-tussive agents. Additionally, cough management includes rehabilitation, respiratory exercises and physiotherapy. New anti-tussive drugs are warranted since currently available treatment is effective in only 30% of patients.

Key words: cough, opioids, cough receptors, advanced lung cancer

Fizjologia kaszlu

Kaszel jest naturalnym obronnym odruchem zapobiegającym nagłemu, groźnemu dla życia przedostaniu się mechanicznych cząstek lub drażniących substancji do dróg oddechowych. Stanowi on także element stałego mechanizmu oczyszczania dróg oddechowych, tzw. odruchu rzęskowego, dzięki któremu mikrocząstki (m.in. bakterie i inne czynniki zakaźne) aspirowane do drzewa oskrzelowego i „uwięzione” w śluzie oskrzelowym są przesuwane ruchem rzęsek do tchawicy, skąd za pomocą odruchu kaszlowego zostają usunięte poza drzewo oskrzelowe.

The physiological mechanism of coughing

Coughing is a natural defence reflex to protect the airway from sudden and potentially life-threatening inhalation of foreign bodies or irritants. It contributes also to the airway clearing as an important element of the ciliary reflex. By means of cilia movement, small particles inspired (such as bacteria and other infectious agents) are pushed into the bronchial tree and trapped in bronchial mucus up into the trachea, where they are removed out of the respiratory tract by the way of the cough reflex.

Adres do korespondencji (Address for correspondence): prof. dr hab. med. Ewa Jassem
Klinika Alergologii AM, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: +48 (58) 349 20 81; e-mail: ejassem@amg.gda.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 3, 235–242
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Odruch kaszlowy składa się z czterech faz:

- faza wdechowa — głęboki wdech przy szeroko otwartej głośni;
- faza kompresji — zamknięcie głośni połączone z nagłym wzrostem ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej;
- faza wydechowa — nagłe otwarcie głośni i uniesienie podniebienia miękkiego na szczycie zwiększonego ciśnienia, połączone z wypchnięciem przepony ku górze na skutek gwałtownego skurczu mięśni brzusznych i wzrostu ciśnienia w jamie brzusznej;
- faza relaksacji — zmniejszenie ciśnienia wewnątrz klatki piersiowej na skutek rozluźnienia mięśni oddechowych i przejściowego zmniejszenia napięcia oskrzeli.

Przewlekły kaszel zawsze jest wyrazem zmian chorobowych, najczęściej umiejscowionych w układzie oddechowym. W codziennej praktyce lekarskiej wyróżnia się kaszel „produktywny”, będący wynikiem zalegania wydzieliny w drzewie oskrzelowym i „suchy”, będący wynikiem podrażnienia receptorów kaszlowych. Mechanizm powstawania przewlekłego kaszlu jest złożony, a utrzymywanie się tego objawu w przebiegu raka płuca może wynikać z kilku niezależnych przyczyn.

Regulacja odruchu kaszlowego

W górnych drogach oddechowych, zwłaszcza w okolicy krtani, znajdują się przede wszystkim receptory wrażliwe na mechaniczne podrażnienia. Są one bardzo gęsto rozmieszczone w błonie śluzowej, a ich podrażnienie wywołuje natychmiastową reakcję zamknięcia głośni i nasilonego odruchu kaszlowego. Ponadto w tej okolicy znajdują się receptory wrażliwe na zimno i zwiększony przepływ powietrza oraz na zmiany ciśnienia w drogach oddechowych [1].

W drzewie oskrzelowym wyróżnia się trzy główne typy receptorów kaszlowych:

- receptory szybko adaptujące (RAR, *rapidly adapting receptors*);
- receptory wolno adaptujące (SAR, *slow adapting receptors*);
- zakończenia bezmielinowych włókien C.

Rozmieszczenie i działanie tych receptorów przedstawiono w tabeli 1.

Bodźce z receptorów kaszlowych dochodzą do „ośrodka” kaszlu w okolicy pasma samotnego (część bodźców dochodzi także do jądra grzbietowego ośrodka oddechowego, co umożliwia synchronizację kaszlu z oddechem) poprzez nerwy V, IX i X [2–4]. Z kolei bodźce efektorowe przekazywane są drogą neuronów ruchowych do mięśni oddechowych — przepony i międzyżebrowych zewnętrznych, mięśni brzucha i krtani.

In the cough reflex 4 phases can be distinguished:

- the inspiratory phase — enhanced inspiration with the glottis wide open;
- the compressive phase — glottic closure with the concurrent sudden build-up of intrathoracic pressure;
- the expiratory phase — abrupt opening of the glottis and elevation of the soft palate at the peak of intrathoracic pressure, while the diaphragm sharply ascends due to sudden contraction of the abdominal muscles and development of high intra-abdominal pressures;
- the relaxation phase — a drop in the intrathoracic pressure due to respiratory muscle relaxation and transient reduction of the bronchial wall tone with normal ventilation ensuing.

Chronic cough is always a manifestation of a disease, most often located in the pulmonary tree. In clinical practice a productive cough, which is a result of excess secretion in the airway, can be distinguished from a dry or non-productive cough, which arises from irritation of the cough receptors. The mechanism of the chronic cough is complex and there may be several independent reasons for the persistence of this symptom in lung cancer patients.

Regulation of the cough reflex

In the upper airway, especially in the larynx, receptors sensitive to mechanical irritants prevail. These are densely distributed in the mucosa and their stimulation induces abrupt closure of the glottis and a pronounced cough reflex. Receptors responding to cold, increased airflow and airway pressure alterations have also been identified in the upper respiratory tract [1].

In the bronchial tree 3 major types of cough receptor have been identified:

- RAR — rapidly adapting receptors;
- SAR — slowly adapting receptors;
- C fibre non-myelinated sensory endings.

The distribution and function of these receptors are presented in Table 1.

Stimuli detected by cough receptors are sent to the “cough centre” located in the region of the nucleus of the *tractus solitarius* (some impulses also reach the dorsal nucleus of the respiratory centre, thus providing cough and breathing synchronisation) via the trigeminal, glossopharyngeal and vagal nerves [2–4]. Efferent impulses are transmitted via motor neurons to the respiratory muscles, namely the diaphragm and external intercostals, the abdominal and laryngeal muscles.

Tabela 1. Rola i rozmieszczenie receptorów kaszlowych w drzewie oskrzelowym**Table 1. Function and distribution of cough receptors in the airway**

Receptor Receptor	Umiejscowienie Location	Działanie Function	Czynniki pobudzające Stimulating factors
RAR	Głównie górne drogi oddechowe, tchawica i duże oskrzela Primarily in the upper airway, the trachea and large bronchi	Wrażliwe na bodźce mechaniczne i drażniące (<i>mechanoreceptors, irritant receptors</i>)	Ruchy oddechowe klatki piersiowej, skurcz oskrzeli, niedodma, zaaspirowane czynniki mechaniczne, zwiększone wydzielanie śluzu oskrzelowego Respiratory movement of the chest, bronchoconstriction, atelectasis, aspirated particles, excessive mucus secretion
SAR	Obwodowe części drzewa oskrzelowego Peripheral regions of the bronchial tree	Wrażliwe na rozciąganie (<i>stretch receptors</i>)	Czynniki drażniące, wysięk śródmiąższowy Irritants, interstitial exudate
Włókna C C fibre receptors	Całe drzewo oskrzelowe Throughout bronchial tree	Wrażliwe na bodźce drażniące Sensitive to irritants	Mediatory zapalenia, substancje drażniące, np. kapsaicyna, dym tytoniowy Inflammatory mediators, irritants (e.g. capsaicin or smoke)

RAR (*rapidly adapting receptors*) są receptorami podnabłonkowymi (mechanoreceptorami i receptorami wrażliwymi na substancje drażniące) umiejscowionymi w błonie śluzowej tchawicy (ok. 35% wszystkich receptorów RAR) i dużych oskrzelach (62%). Najmniej receptorów typu RAR (poniżej 5%) znajduje się w drobnych oskrzelach; SAR (*slowly adapting receptors*) są zlokalizowane w dolnych częściach drzewa oskrzelowego, ich rolę poznano w mniejszym stopniu

RARs (*rapidly adapting receptors*) are subendothelial receptors (mechanoreceptors and irritant receptors) located in the mucous membrane of the trachea (approximately 35% of all RARs) and large bronchi (62%). The small bronchi are the least populated with RARs; SARs (*slowly adapting receptors*) are distributed in the lower parts of the bronchial tree; their function is less well established

Dodatkowym istotnym elementem odruchu kaszlowego jest tzw. jonowe wsparcie kaszlu. Zjawisko to polega na gwałtownych zmianach stężenia jonów chlorkowych i sodowych w drogach oddechowych w czasie poszczególnych faz kaszlu. Umożliwia to szybkie zmiany w składzie wydzieliny oskrzelowej, sprzyjające „uwięzieniu” zanieczyszczeń w śluzie, a następnie wykrztuszeniu go na zewnątrz.

Wyniki badań z ostatnich lat wskazują, że podrażnienie zakończeń receptorów włókien C działa pobudzająco na rytm oddechowy i powoduje uczucie duszności. Pod wpływem kinin (przede wszystkim substancji P i zapalnych cytokin wydzielanych przez zakończenia włókien C) dochodzi do nasilenia kaszlu, co z kolei pobudza receptory typu RAR [5]. Same receptory włókien C także ulegają pobudzeniu pod wpływem zapalnych cytokin, szczególnie takich mediatorów zapalenia, jak bradykinina, prostaglandyna E2 i histamina [6]. Między innymi inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*), stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i u osób po zawale serca, mogą poprzez wzrost stężenia bradykininy powodować przewlekły kaszel, podczas gdy pobudzenie receptorów opioidowych (μ , κ i δ) wywołuje efekt przeciwkaszelowy. To ostatnie zjawisko tłumaczy dużą skuteczność morfiny i kodeiny w leczeniu przewlekłego kaszlu [7, 8].

Ionic cough enhancement constitutes an additional important element of the cough reflex. The phenomenon occurs through abrupt alterations in chloride and sodium concentrations in the airway during particular phases of the cough. Rapid changes in the composition of bronchial secretions are therefore generated, fostering the deposition of pollutants in the mucus and their subsequent expectoration.

Studies conducted recently have shown that irritation of C fibre afferents stimulates the respiratory rhythm and causes dyspnoea. Cough intensification is elicited by tachykinins (primarily substance P and inflammatory cytokines secreted by C fibres), which in turn stimulate RARs [5]. C fibre receptors themselves are also excited by inflammatory cytokines, particularly such inflammatory mediators as bradykinin, PGE2 and histamine [6]. For example, angiotensin-converting enzyme inhibitors used as antihypertensive agents and in postinfarction left ventricular dysfunction may provoke chronic cough through the rise in bradykinin concentration, while stimulation of opioid receptors (μ , κ i δ) elicits an anti-tussive effect. The distinct efficacy of morphine and codeine in the management of chronic cough may be explained by the latter mechanism [7, 8].

Metody oceny kaszlu

Nasilenie i czas trwania kaszlu są często trudne do oceny zarówno dla samego chorego, jak i dla personelu medycznego. Najczęściej objaw ten ocenia się na podstawie dokładnego wywiadu chorobowego. W celu szczegółowego określenia natężenia kaszlu oraz monitorowania jego przebiegu można stosować prosty kwestionariusz zaproponowany przez *European Respiratory Society* [9]. W warunkach klinicznych stosuje się ponadto kwestionariusze przeznaczone do oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego, z których większość zawiera pytania dotyczące kaszlu [10, 11]. Wykazano przy tym, że przewlekły kaszel wiąże się ze znaczącym pogorszeniem jakości życia [12].

W badaniach naukowych, których celem jest ilościowa i jakościowa ocena kaszlu, stosuje się także skomputeryzowane urządzenia rejestrujące przypominające magnetofony do 24-godzinnej zapisu [13]. Aparatura tego typu nie jest jednak dostępna w codziennej praktyce klinicznej.

Innych metod oceny kaszlu o nieznanym pochodzeniu, takich jak próby prowokacyjne z użyciem kapsaicyny lub kwasu cytrynowego [14, 15], jak również biopsja błony śluzowej oskrzela (w celu wykazania stanu zapalnego), nie stosuje się u chorych na raka płuca.

Kaszel u chorych na raka płuca

Przewlekły kaszel jest jednym z najczęstszych objawów w przebiegu raka płuca — występuje u 45–75% chorych z tym rozpoznaniem [16]. Może ponadto towarzyszyć stanom współistniejącym z nowotworem, takim jak zapalenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub niewydolność krążenia. W takich przypadkach bezpośrednią przyczyną kaszlu może być zaleganie trudnej do wykrztuszenia wydzieliny oskrzelowej. Kaszel jest także jednym z częstych objawów towarzyszących wysiękowi opłucnowemu lub popromiennemu zapaleniu płuc. To ostatnie schorzenie występuje u około 15% chorych, których napromieniano na obszar klatki piersiowej [17].

U chorych na zaawansowane choroby nowotworowe właściwe oczyszczanie drzewa oskrzelowego jest często utrudnione ze względu na osłabienie lub zniesienie efektorowej fazy odruchu kaszlowego. Dotyczy to zwłaszcza chorych z obniżeniem siły mięśniowej lub ogólnym wyniszczeniem.

Oprócz duszności kaszel jest jednym z najbardziej dokuczliwych objawów towarzyszących zaawansowanemu rakowi płuca. Nasilony kaszel izoluje chorego od otoczenia, uniemożliwiając mu pra-

Methods of cough assessment

Cough intensity and duration may often be difficult to assess, both for the patient and for medical personnel. Most often the symptom is evaluated by taking a thorough medical history. In order to assess the exact intensity of the cough and to monitor its course, a simple questionnaire recommended by the *European Respiratory Society* may be employed [9]. The questions concerning cough are usually included in quality of life questionnaires used in respiratory diseases [10, 11]. These surveys demonstrated that chronic cough results in a deterioration of a patient's quality of life [12].

In clinical studies 24-hour ambulatory digital recorders are used for qualitative and quantitative assessment of cough, although such devices are not available in routine clinical practice [13].

Other methods, such as provocation with capsaicin or citric acid [14, 15], or bronchial mucosa biopsy (to confirm inflammation,) used in the diagnosis of cough of unknown origin, are not applied in lung cancer patients.

Chronic cough in lung cancer patients

Chronic cough is one of the leading symptoms in lung cancer, occurring in as many as 45% to 75% of patients [16]. Moreover, it can be produced by comorbidities such as pneumonia, chronic obstructive lung disease or congestive heart failure. In such cases pooling of viscous bronchial secretions that are hard to expectorate may be the direct cause of cough. Pleural effusion and radiation pneumonitis are also often manifested by coughing. Radiation pneumonitis is observed in approximately 15% of patients in which radiotherapy to the chest has been performed [17].

In patients with advanced malignancies adequate clearance of the bronchial tree is often compromised as a result of the efferent phase of the cough reflex being impaired or absent. Patients with muscle weakness or cachexia are particularly affected.

Cough, along with dyspnoea, is one of the most burdensome symptoms accompanying advanced lung cancer. Severe cough isolates patients from their environment and disturbs their normal activity in their families and work. Exhaustion and insomnia are elicited or exacerbated by nocturnal coughing. Moreover, unlike dyspnoea, a cough is still perceived in society as a symptom of infectious diseases (such as tuberculosis). Many patients are therefore isolated in their families and separated, for example, from their grandchildren. All these factors

widłowe funkcjonowanie w rodzinie i środowisku zawodowym. Kaszel w nocy powoduje wystąpienie lub nasila uczucie wyczerpania i bezsenność. Dodatkowo, w przeciwieństwie do duszności, jest on nadal w społeczeństwie postrzegany jako objaw związany z zakaźnymi chorobami (np. gruźlicą). W wielu rodzinach przyczynia się to do izolacji chorego od małych dzieci, np. wnuków. Wszystkie te czynniki prowadzą do poczucia wyobcowania i znaczącego pogorszenia jakości życia chorych [12]. Ponadto dla chorego kaszel wiąże się z ryzykiem wystąpienia potencjalnie niebezpiecznych powikłań (tab. 2).

Objawowe leczenie kaszlu

W każdym przypadku utrzymywania się kaszlu powinno się rozważyć leczenie przyczynowe (tab. 3). W przypadku kaszlu spowodowanego obecnością wewnątrzoskrzelowej masy guzowej skuteczną metodą (ok. 20–60% całkowitego lub częściowego ustąpienia kaszlu) pozostaje paliatywne napromienianie klatki piersiowej wiązką zewnętrzną lub brachyterapia [18, 19]. W ośrodkach dysponujących odpowiednią aparaturą możliwe jest ponadto zastosowanie innych metod leczenia wewnątrzoskrzelowego, takich jak krioterapia, elektrokoagulacja, terapia fotodynamiczna lub laser neodymowo-ityrowy [19, 20].

Jeżeli przyczynowe leczenie kaszlu w przebiegu zaawansowanego raka płuca jest niemożliwe lub okazało się nieskuteczne, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego.

Tabela 2. Powikłania uporczywego kaszlu
Table 2. Complications of persistent cough

Odma opłucnowa
Pneumothorax
Kaszlowe złamania żeber
Cough-related rib fracture
Nasilenie duszności
Aggravated dyspnoea
Wymioty
Vomiting
Nasilenie krwawienia (w przypadku krwawień z układu oddechowego)
Increased bleeding (in respiratory tract bleedings)
„Rozejście się” szwów u chorych po zabiegach chirurgicznych
Wound dehiscence in the postoperative period
Utrata przytomności
Syncope

result in social isolation and substantial deterioration in the patient's quality of life [12]. Furthermore, cough is associated with several potentially dangerous complications (Table 2).

The symptomatic treatment of cough

In each case of persistent cough causative treatment should be considered (Table 3). In cough caused by intrabronchial tumour mass palliative radiation to the chest with external beam or brachytherapy proves effective (in 20% to 60% of cases complete or partial relief can be observed) [18, 19]. In centres equipped with appropriate devices other interventional endobronchial modalities may be employed,

Tabela 3. Leczenie najczęstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u chorych na raka płuca
Table 3. Management of the most common causes of chronic cough in lung cancer patients

Przyczyna Cause	Leczenie Management
Rozrost nowotworu Cancer expansion	Leczenie operacyjne Operative treatment Chemioterapia Chemotherapy Napromienianie Radiation
Zapalenie płuc Pneumonia	Antybiotyki o szerokim spektrum Broad-spectrum antibiotics Leki przeciwgrzybicze Anti-mycotic drugs
Przewlekła obturacyjna choroba płuc Chronic obstructive lung disease	Wziewne leki rozszerzające skrzela, wg standardów GOLD [31] Inhaled bronchodilators according to GOLD standards [31]
Popromienne zapalenie płuc Radiation pneumonitis	Kortykosteroidy, antybiotyki β -laktamowe Corticosteroids, β -lactams
Wysięk opłucnowy Pleural effusion	Drenaż jamy opłucnej, ewentualnie pleurodeza Pleural tap, pleurodesis
Lymphangitis carcinomatosa Carcinomatous lymphangitis	Kortykosteroidy Corticosteroids

GOLD — Global Initiative for Obstructive Lung Diseases

W przypadku kaszlu przebiegającego z zaleganiem wydzieliny oskrzelowej, oprócz leków wykrztuśnych można stosować zabiegi rehabilitacyjne, takie jak oklepywanie i drenaż ułożeniowy oraz ćwiczenia oddechowe i ogólnousprawniające. Dodatkowo wykorzystuje się elektryczne urządzenia do masażu klatki piersiowej lub *fluttery*. *Flutter* jest niewielkim urządzeniem w kształcie fajki z umieszczoną wewnątrz kulką, która balotuje pod wpływem wydychanego przez chorego powietrza. Wywołane przez nią drgania przenoszone są na drogi oskrzelowe, uruchamiając zalegającą wydzielinę. Uzyskane podczas wydechu przez *flutter* stałe dodatnie wydechowe ciśnienie (zapobiegające zapadaniu się dróg oddechowych) oraz zwiększenie przepływu przez drogi oddechowe efektywnie pobudzają kaszel.

U niektórych chorych w złym stanie ogólnym postępowaniem z wyboru jest odessanie wydzieliny przez cewnik (u chorych zaintubowanych) lub przez bronchofibroskop. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których zalegająca wydzielina prowadzi do niedodmy. Zabiegi te zwykle należy powtórzyć.

Obejmuje przede wszystkim stosowanie leków hamujących ośrodek kaszlu (opiodowych i nieopiodowych) oraz leków hamujących receptory kaszlowe. Do tych ostatnich należą słuzy roślinne (ich skuteczności nie potwierdzono w badaniach klinicznych) i leki znieczulające, w tym lignokaina. Leki znieczulające mają znaczenie głównie w sytuacjach, w których celem jest uzyskanie krótkotrwałego zahamowania odruchu kaszlowego, na przykład przed bronchofibroskopią. W medycynie paliatywnej u chorych z kaszlem opornym na inne metody leczenia stosuje się niekiedy bupiwakainę lub lignokainę w nebulizacji, mimo iż skuteczności takiego postępowania nie oceniono w badaniach klinicznych [21].

W opiece paliatywnej postępowaniem z wyboru w leczeniu przewlekłego kaszlu jest stosowanie leków hamujących ośrodek kaszlu. W przypadku braku poprawy po terapii nieopiodowymi preparatami zaleca się zastosowanie pochodnych opiodowych, uważanych za leki o największej przeciwkaszlowej skuteczności. Najpowszechniej wykorzystuje się dekstrometorfan, którego mechanizm działania nie zależy od receptorów opiodowych, ale od blokowania kompleksu receptora NMDA (NMDAR, N-metyl-D-aspartate receptor) z kanałem jonowym [22]. W metaanalizie obejmującej łącznie ponad 700 chorych leczonych tym preparatem w dawce 30 mg (6 randomizowanych badań z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej) wykazano znaczący korzystny wpływ dekstrometorfanu na zmniejszenie kaszlu, przy czym efekt ten był lepszy w grupie cho-

including cryotherapy, electrocautery, photodynamic therapy or Nd-YAG laser [19, 20].

If cause-oriented management of cough in patients with advanced lung cancer is not feasible or has proved ineffective, symptomatic treatment should be considered.

In cough associated with accumulation of bronchial secretions, in addition to anti-tussive medication, rehabilitation procedures such as percussion and postural drainage or breathing and overall-health-improving exercises can be applied. Moreover, electronic devices for chest massage or flutters are often used. The flutter is a small hand-held pipe with a ball inside which moves when a patient exhales. Vibrations caused by the ball movement are transmitted to the airway, loosening mucus. Constant positive expiratory pressure (preventing the airway from collapsing) while breathing through the flutter and the increased airflow effectively stimulate a cough.

In some debilitated patients, suctioning through a catheter (in intubated subjects) or through a bronchoscope is a method of choice, particularly if excessive secretion retention results in atelectasis. The procedure usually requires repetition.

In symptomatic treatment of a non-productive cough drugs inhibiting the cough centre (opioid and non-opioid) and cough receptor antagonists are usually administered. The latter are plant extracts (their efficacy has not been confirmed in clinical trials) and anaesthetics such as lignocaine. Anaesthetics are primarily used when short-term cough inhibition is required, for example prior to bronchoscopy. In palliative care nebulised bupivacaine or lignocaine are sometimes employed in patients with a cough resistant to other therapy, even though the efficacy of such management has not been assessed in clinical trials [21].

In palliative care the treatment of choice for chronic cough is administration of cough centre inhibitors. In case of ineffectiveness of non-opioid treatment, opioids are indicated instead, as they are recognised as the most potent anti-tussive compounds. The drug most often used is dextromethorphan, the effect of which is not related to opioid receptors but to the blockade of the NMDA receptor — ion channel complex [22]. Meta-analysis of more than 700 patients treated with the drug administered at a dose of 30 mg (6 randomised placebo-controlled trials) have shown a significantly beneficial effect of dextromethorphan on cough relief, with the best outcome observed in the non-productive cough group [23]. Moreover, it has been established that the combination of dextromethorphan and codeine enhances the anti-tussive effect of both drugs [23].

Tabela 4. Leki stosowane w leczeniu przewlekłego kaszlu**Table 4. Drugs used in the management of chronic cough**

Grupa leków Class of drugs	Leki Drug	Preparaty Preparation	Preparaty złożone Combined drugs
Działające ośrodkowo Centrally acting	Morfina Morphine	Roztwór wodny, tabletki o szybkim uwalnianiu, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu; dawkowanie indywidualne Water solution, rapid release tablets, modified release tablets, individual dosage	
	Kodeina Codeine	<i>Codeinum phosphoricum</i> tabletki 20 mg, roztwór wodny <i>Codeinum phosphoricum</i> 20 mg tablets, water solution	Ascodan Thiocodin Panadeine Godipront Codicompren Sirr. guajakolosulfonici Sirr. Pini compositum
	Hydrokodon* Hydrocodone*	–	–
	Pentoksyweryna Pentoxerine	Toclase, drażetki 0,025, syrop Toclase, 0.025 coated tablets, syrup	–
	Dekstrometorfan	Acodin, syrop a 30 mg Wick Formula 44S	Gripex Tabcin
	Dextromethorphan	Acodin, 30 mg syrup Wick Formula 44S	
	Okseladyna Oxeladine	Oxeladin 0,01 i 0,02 (także syrop) Oxeladin 0.01 and 0.02 (also in syrup)	–
	Śluzy roślinne Plant extracts	Olejek miętowy Menthol oil	Bronchicum
	Leki znieczulające Anaesthetics	Lignokaina Lignocaine	–
			–
Działające obwodowo Peripherally acting			

*Nie jest dostępny w Polsce

*Not available in Poland

rych z nieproduktywnym kaszlem [23]. Wykazano ponadto, że kojarzenie dekstrometorfanu z kodeiną zwiększa przeciwkaszlowe działanie obu leków [23].

W codziennej praktyce często stosuje się preparaty pobudzające receptory μ , takie jak kodeina lub hydrokodon. Leki pobudzające receptory κ i δ również hamują odruch kaszlowy poprzez działanie na ośrodek oddechowy (w tym na jego część związaną z odruchem kaszlowym) w rdzeniu przedłużonym [24].

Nadal poszukuje się nowych leków o działaniu przeciwkaszlowym. Wstępne obserwacje mogą wskazywać na znaczenie leków z grupy SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*), na przykład paroksetyny [25] i leków wpływających na układ GABA-ergiczny (γ -aminobutyric acid) (np. baklofen, fluoksetyna) [26, 27]. Kwas γ -masłowy (GABA) jest kluczowym hamującym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym. Działa on poprzez dwie klasy receptorów GABA_A i GABA_B. Receptory GABA_A prawdopodobnie odgrywają istotną rolę w generowaniu rytmu oddechowego w wyniku hamowania pobudzenia neuronów fazy wydechowej [28]. Uważa się zatem, że leki pobudzające te receptory mogą także hamować efektorową fazę odruchu kaszlowego.

In routine clinical practice μ -receptor agonists such as codeine and hydrocodone, are commonly used. Cough reflex is also inhibited by κ and δ receptor agonists owing to their effect on the respiratory centre in the bulb, including its portion associated with the cough reflex [24].

Intensive research has been conducted to develop novel anti-tussive agents. Initial observations indicate that selective serotonin re-uptake inhibitors (e.g. paroxetine) [25] and GABA-agonists (γ -aminobutyric acid), such as baclofen and fluoxetine [26, 27], may have a role in anti-tussive symptomatic therapy. GABA is a pivotal inhibitory neurotransmitter in the human central nervous system acting through two classes of receptors, GABA_A and GABA_B. GABA_A receptors probably play an essential role in the generation of respiratory rhythm as a result of the inhibition of neuron stimulation at the expiratory phase [28]. It is therefore assumed that the GABA-receptor agonists may also inhibit the efferent phase of the cough reflex.

Inhaled furosemide and morphine have also been tried, yet no convincing data regarding their efficacy has been collected so far [29, 30]. If concomitant bronchial hyper-reactivity is suspected as a possible

Podejmowano także próby stosowania furosemidu i morfiny w inhalacjach [29, 30]. Dotychczas jednak nie uzyskano przekonujących dowodów na skuteczność takiego postępowania. Jeśli istnieje uzasadnione podejrzenie współistnienia nadwrażliwości oskrzeli jako przyczyny utrzymującego się kaszlu, wskazane jest stosowanie wziewnych leków przeciwzapalnych, takich jak kortykosteroidy i kromony, lub leków przeciwleukotrienowych.

Mimo trwających od wielu lat badań klinicznych skuteczność leczenia przeciwkaszlowego jest nadal niezadowalająca, a poprawę uzyskuje się jedynie u około 30% chorych.

Piśmiennictwo

1. Nishino T. The role of the larynx in defensive airway reflexes in humans. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 231–235.
2. Bolser D.C., Davenport P.W. Functional organization of the central cough generation mechanism. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 251–252.
3. Pantaleo T., Bongiani F., Mutolo D. Central nervous mechanisms of cough. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15: 227–233.
4. Shannon R., Baekey D.M., Morris K.F. i wsp. Ventrolateral medullary respiratory network and a model of cough motor pattern generation. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84: 2020–2035.
5. Widdicombe J.G. Afferent receptors in the airways and cough. *Respiration Physiol.* 1998; 114: 5–15.
6. Choudhry N.B., Fuller R.W., Pride N.B. Sensitivity of the human cough reflex: effect of inflammatory mediators prostaglandin E₂, bradykinin, and histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 137–141.
7. Dondio G., Ronzoni S., Petrillo P. Non-peptide delta opioid agonists and antagonists. *Exp. Opin. Ther. Patents* 1997; 7: 1075–1098.
8. Karlsson J.A., Lanner A.S., Persson C.G. Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 252: 863–868.
9. Celli B.R., MacNee W., and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 923–946.
10. French C.T., Itwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002; 121: 1123–1131.
11. Irwin R.S., French K.E. Quality of life in coughers. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 15: 283–286.
12. French C.L., Irwin R.S., Curley F.J. i wsp. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1657–1661.
13. Busst C., Chung K.F. Coughing frequency in patients with persistent cough using a 24-hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1246–1253.
14. Millqvist E., Lowhagen O. Quality of life and capsaicin sensitivity in patients with sensory airway hyperreactivity. *Allergy* 2000; 55: 540–543.
15. Ziara D., Jarosz W., Dzieliński J. i wsp. Ocena odruchu kaszlowego u pacjentów z chorobą refluksową przełyku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003; 71: 221–230.
16. George R.B., Liff R.W., Matthay M.A., Matthay R.A. (red.). *Chest Medicine. Essential of pulmonary and critical care medicine.* Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2000.
17. Jassem E., van Zandwijk N., Jassem J. Poprzedzenie zapalenia płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 305–310.
18. Gollins S.W., Burt P.A., Barber P.V., Stout R. Long-term survival and symptom palliation in small primary bronchial carcinomas following treatment with intraluminal radiotherapy alone. *Clin. Oncol.* 1996; 8: 239–246.
19. Jassem E., Jassem J. Wewnątrzopłucnowe metody leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca. *Nowotwory* 1997; 46: 133–142.
20. Maiwand M.O. The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1999; 14: 800–805.
21. Back I.N. *Palliative Medicine Handbook.* Wyd. 3. Cambrian Printers, Aberystwyth, Ceredigion 2001. dostępne na stronie: <http://www.pallmed.net/>.
22. *Palliative Care Formulary.* Wyd. 2. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. (red.). Radcliffe Medical Press, 2002.
23. Pavesi L., Subburaj A., Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough. *Chest* 2001; 120: 1121–1128.
24. Kotzer G.J., Hay D.W.P., Dondio G. i wsp. The antitussive activity of δ -opioid receptor stimulation in guinea pigs. *Pharmacology* 2000; 292: 803–809.
25. Żylicz Z., Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J. Pain Symptom Manage* 2004; 27: 180–184.
26. Diczpinigaitis P.V., Dobkin J.B., Antitussive effect of the GABA_A-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996–999.
27. Robinson R.T., Drafts B.C., Fische J.L. Fluoxetine increases GABA_A receptor activity through a novel modulatory site. *J. Pharmacol. Experiment Ther.* 2003; 304: 978–984.
28. Budzińska K. Neuronowa regulacja oddychania. W: *Kliniczne aspekty regulacji oddychania.* Piskorski M. (red.). α -medica press 2001: 9–31.
29. Fuller R.W., Karlsson J.A., Choudhry N.B., Pride N.B. Effect of inhaled and systemic opioids on responses to inhaled capsaicin in human. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 1125–1130.
30. Ventresca P.G., Nichol G.M., Marnes P.J. i wsp. Inhaled furosemide inhibits cough induced by low-chloride solutions but not by capsaicin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 143–146.
31. Chung K.F. Assessment and measurement of cough and of cough reflex. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 226–230.